

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2001-055322

(43)Date of publication of application : 27.02.2001

(51)Int.Cl.

A61K 9/00

A61K 47/32

A61K 47/36

A61K 47/38

(21)Application number : 11-231388

(71)Applicant : TANABE SEIYAKU CO LTD

(22)Date of filing : 18.08.1999

(72)Inventor : HONDA ATSUKO  
YAMADA TOSHIYASU  
OSAWA TAKASHI

## (54) PULSE RELEASE TYPE PREPARATION

### (57)Abstract:

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain a pulse release type preparation capable of rapidly releasing a drug at a desirable part in the digestive tract even when the drug is administrated at high doses or is slightly soluble by coating a core substance containing the drug and a water-swelling substance with a film comprising a specific polymer mixture.

**SOLUTION:** This pulse release type preparation is obtained by coating (A) a core substance containing (i) a drug and (ii) a water-swelling substance with (B) a film containing (iii) an enteric polymer and (iv) a water-insoluble polymer. On this preparation, it is favorable that the difference between T 10 and T 90 in Japanese pharmacopoeia disintegration test second solution is not more than 3 hr. Further on this preparation, it is favorable that the formulation amount of the component ii in the component A is 1-29 wt.%, the coating proportion of the component B is 1-200 wt.% and, in addition, the weight ratio between the components iii and iv is 95:5 to 5:95. This preparation is effectively applicable to a high dosage drug administrated at a single dose of more than 0.2 g or a slightly soluble drug with a water solubility of not more than 0.01 g/ml.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-55322

(P2001-55322A)

(43) 公開日 平成13年2月27日 (2001.2.27)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード (参考)
A 6 1 K 9/00		A 6 1 K 9/00	4 C 0 7 6
47/32		47/32	
47/36		47/36	
47/38		47/38	

審査請求 未請求 請求項の数14 O L (全 11 頁)

(21) 出願番号 特願平11-231388

(22) 出願日 平成11年8月18日 (1999.8.18)

(71) 出願人 000002956

田辺製薬株式会社

大阪府大阪市中央区道修町3丁目2番10号

(72) 発明者 本多 敦子

兵庫県宝塚市栄町3-9-30-1103

(72) 発明者 山田 年恭

大阪府枚方市楠葉野田1-40-10-305

(72) 発明者 大澤 孝

大阪府豊中市上新田1-24-F406

(74) 代理人 100076923

弁理士 箕浦 繁夫

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 パルス放出型製剤

(57) 【要約】

【課題】 薬物が高用量あるいは難溶性であっても、それを消化管内の所望の部位で速やかに放出させることが可能な製剤を提供する。

【解決手段】 薬物及び水膨潤性物質を含有する芯物質を、腸溶性ポリマーおよび水不溶性ポリマーを含有する皮膜で被覆したパルス放出型製剤。

## 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 薬物及び水膨潤性物質を含有する芯物質を、腸溶性ポリマーおよび水不溶性ポリマーを含有する皮膜で被覆したパルス放出型製剤。

【請求項 2】 日局崩壊試験第二液中において、T10 と T90 の差が 3 時間以下である請求項 1 記載の製剤。

【請求項 3】 芯物質中における水膨潤性物質の配合量が 1～29 重量%である請求項 1 または 2 記載の製剤。

【請求項 4】 皮膜の被覆率が 1～200 重量%である請求項 1～3 いずれか 1 項記載の製剤。

【請求項 5】 薬物が、1 回当りの服用量 0.2 g 以上の高用量薬物である請求項 1～4 のいずれか 1 項記載の製剤。

【請求項 6】 薬物が、水に対する溶解度 0.01 g/ml 以下の難溶性薬物である請求項 1～5 のいずれか 1 項記載の製剤。

【請求項 7】 水膨潤性物質が崩壊剤である請求項 1～6 のいずれか 1 項記載の製剤。

【請求項 8】 崩壊剤が水膨潤性セルロース誘導体、デンプン類、水膨潤性デンプン誘導体および水膨潤性ポリビニル誘導体からなる群から選ばれる 1 種又は 2 種以上である請求項 7 記載の製剤。

【請求項 9】 水膨潤性セルロース誘導体がカルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムまたは低置換度ヒドロキシプロピルセルロースであり、デンプン類がトウモロコシデンプンであり、水膨潤性デンプン誘導体が部分 α 化デンプンまたはカルボキシメチルスターチナトリウムであり、水膨潤性ポリビニル誘導体が架橋ポリビニルピロリドンである請求項 8 記載の製剤。

【請求項 10】 皮膜における水不溶性ポリマーと腸溶性ポリマーの重量比が 95:5～5:95 の範囲内である請求項 1～8 のいずれか 1 項記載の製剤。

【請求項 11】 水不溶性ポリマーが水不溶性セルロース誘導体、水不溶性ビニル誘導体および水不溶性アクリル酸系ポリマーからなる群から選ばれる 1 種又は 2 種以上であり、腸溶性ポリマーが腸溶性セルロース誘導体、腸溶性デンプン誘導体、腸溶性天然高分子化合物、腸溶性ポリビニルアルコール誘導体、腸溶性マレイン酸系ポリマーおよび腸溶性アクリル酸系ポリマーから選ばれる 1 種又は 2 種以上である請求項 1～10 のいずれか 1 項記載の製剤。

【請求項 12】 水不溶性セルロース誘導体がエチルセルロースまたは酢酸セルロースであり、水不溶性ビニル誘導体がポリ酢酸ビニルまたはポリ塩化ビニルであり、水不溶性アクリル酸系ポリマーがアクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体またはメタアクリル酸メチル・アクリル酸エチル共重合体であり、腸溶性セルロース誘導体がセルロースアセテートフタレート、セルロース

アセテートサクシネート、セルロースベンゾエートフタレート、メチルセルロースフタレート、エチルヒドロキシエチルセルロースフタレート、セルロースアセテートマレエート、ヒドロキシエチルセルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリオキシエチルセルロースフタレート、セルロースプロピオネートまたはカルボキシメチルエチルセルロースであり、腸溶性デンプン誘導体がスターチアセテートフタレートまたはアミロースアセテートフタレートであり、腸溶性天然高分子化合物がシェラックであり、腸溶性ポリビニルアルコール誘導体がポリビニルアルコールフタレート、ポリビニルアルコールアセテートフタレート、ポリビニルプロピオネートフタレート、ポリビニルブチレートフタレート、ポリビニルアセタールフタレート、ポリビニルアセトアセタールフタレート、ポリビニルアセトアセタールサクシネートまたはポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートであり、腸溶性マレイン酸系ポリマーがビニルアセテート・マレイン酸共重合体、スチレン・マレイン酸共重合体、エチレン・スチレン・マレイン酸共重合体、アクリロニトリル・アクリル酸メチル・マレイン酸共重合体、アクリル酸ブチル・スチレン・マレイン酸共重合体またはビニルメチルエーテル・マレイン酸共重合体であり、腸溶性アクリル酸系ポリマーがスチレン・アクリル酸共重合体、アクリル酸・アクリル酸メチル共重合体、メタアクリル酸・アクリル酸メチル共重合体、メタアクリル酸・アクリル酸エチル共重合体またはアクリル酸・アクリル酸ブチル共重合体である請求項 11 記載の製剤。

【請求項 13】 水不溶性ポリマーがエチルセルロースまたはアクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体であり、腸溶性ポリマーがヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、メタアクリル酸・メタアクリル酸メチル共重合体またはメタアクリル酸・アクリル酸エチル共重合体である請求項 1～10 のいずれか 1 項記載の製剤。

【請求項 14】 薬物がドカルパミンである請求項 1～13 のいずれか 1 項記載の製剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、薬物、とりわけ難溶性薬物もしくは高用量薬物を、消化管内の所望の部位において速やかに放出する経口固形製剤に関する。

## 【0002】

【従来の技術】消化管内における適切な部位への選択的な薬物送達を目的として、製剤の消化管内移動時間を利用して薬物の放出開始時間を制御し、投与後、一定時間経過して製剤が消化管内の所望の部位に達した後、薬物

を速やかに放出させるようなパルス型の放出特性を有する経口投与製剤が種々検討されてきた。

【0003】例えば、(1)特開平8-26977、特開平8-143476には、薬物含有核を水不溶性ポリマーと腸溶性ポリマーとの混合物によって被覆し、胃内のようなpHの低い領域では全く薬物を放出しないが、腸内のようなpHの比較的中性に近い領域においてのみ一定時間経過後(ラグタイム)、すなわち製剤が腸内の所望の部位に到達した後、薬物を放出する製剤が記載されている。

【0004】しかしながら、上記製剤は、薬物の皮膜透過性が溶出特性を決定する重要なファクターとなるため、難溶性の薬物に適用した場合、一定時間経過後に速やかに薬物全量を放出するという放出挙動が得られないという問題があった。

【0005】一方、特開昭62-30709には、薬物および水膨潤性物質を含む核を水不溶性被覆物質で被覆した持続性製剤が記載されている。この製剤は、投与後消化管内において、水不溶性被覆物質を徐々に浸透してくる水分によって水膨潤性物質が膨張し、その膨張力によって水不溶性被覆物質の皮膜が破られ、薬物が速やかに放出されるというものであるが、投与後一定時間後に薬物の放出が開始するようにするためには、ある程度厚みのある水不溶性被覆物質の皮膜を設ける必要があり、これを破裂させるためには多量の水膨潤性物質を必要とし、高用量の薬物に適用した場合、どうしても投与製剤量が大きくなってしまい、服用性が低下してしまうという問題点があった。

【0006】したがって、難溶性もしくは高用量の薬物であっても、消化管内の所望の部位で薬物を速やかに放出させることが可能であり、かつ服用性も良好な製剤が望まれていた。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、薬物が高用量あるいは難溶性であっても、それを消化管内の所望の部位で速やかに放出させることが可能な製剤を提供しようとするものである。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、薬物および水膨潤性物質を含有する芯物質に、水不溶性ポリマーと腸溶性ポリマーとの混合物からなる皮膜を施した製剤は、胃内のようなpHの低い領域では、全く薬物を放出せず、小腸や大腸のようなpHの比較的中性に近い領域においてのみ、皮膜が徐々に脆弱化し、皮膜を透過してきた水分による芯物質中の水膨潤性物質の体積増加により、皮膜が破裂し、薬物を速やかに放出(パルス放出)することを見出し本発明を完成させた。

【0009】本発明の製剤においては、芯物質中に皮膜を破裂させるための水膨潤性物質が配合されているため、薬物が難溶性であっても皮膜によって薬物放出を抑

制されることなく腸内の所望の部位で速やかに放出することが可能であり、また、腸内において徐々に脆弱化する皮膜を用いているため、それを破裂させるのに要する水膨潤性物質の配合量は少量でよく、高用量の薬物であっても製剤を小型化でき、服用性を損なうことはない。

【0010】すなわち本発明は、薬物及び水膨潤性物質を含有する芯物質を、腸溶性ポリマーおよび水不溶性ポリマーを含有する皮膜で被覆したパルス放出型製剤である。

10 【0011】

【発明の実施の形態】本発明において芯物質は、薬物、水膨潤性物質を含有してさえいれば、特にその形態は限定されず、例えば、細粒、顆粒などの粒状物や錠剤であってもよい。

【0012】薬物としては、経口投与を目的とするものであれば、特に限定されず、例えば、(1)解熱鎮痛消炎剤(例えば、インドメタシン、アスピリン、ジクロフェナクナトリウム、ケトプロフェン、イブプロフェン、メフェナム酸、アズレン、フェナセチン、イソプロピルアンチピリン、アセトアミノフェノン、ベンザダック、フェニルブタゾン、フルフェナム酸、サリチル酸ナトリウム、サリチルアミド、サザピリン、エトドラックなど)、(2)ステロイド系抗炎症剤(例えば、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、トリアムシロンなど)、(3)抗潰瘍剤(例えば、エカベトナトリウム、エンブロスチル、スルピリド、塩酸セトラキサート、ゲファルナート、マレイン酸イルソグラジン、シメチジン、塩酸ラニチジン、ファモチジン、ニザチジン、塩酸ロキサチジンアセテートなど)、(4)冠血管拡張剤(ニフェジピン、硝酸イソソルピド、塩酸ジルチアゼム、トラピジル、ジビリダモール、塩酸ジラゼブ、ベラパミル、ニカルジピン、塩酸ニカルジピン、塩酸ベラパミルなど)、(5)末梢血管拡張剤(例えば、酒石酸イフェンプロジル、マレイン酸シネパシド、シクランデレート、シンナリジン、ペントキシフィリンなど)、(6)抗生物質(例えば、アンピシリン、アモキシシリン、セファレキシン、エチルコハク酸エリスロマイシン、塩酸バカンピシリン、塩酸ミノサイクリン、クロラルフェニコール、テトラサイクリン、エリスロマイシン、セフトジジム、セフロキシムナトリウム、アスピキシリン、リチペネムアコキシル水和物など)、

(7)合成抗菌剤(例えば、ナリジクス酸、ピロミド酸、ピペミド酸三水合物、エノキサシン、シノキサシン、オフロキサシン、ノルフロキサシン、塩酸シプロフロキサシン、スルファメトキサゾール・トリメトプリムなど)、(8)抗ウイルス剤(例えば、アシクロビル、ガンシクロビルなど)、(9)鎮けい剤(例えば、臭化プロパンテリン、硫酸アトロピン、臭化オキサピウム、臭化チメピジウム、臭化ブチルスコポラミン、塩化トロスピウム、臭化ブトロピウム、N-メチルスコポラミン

メチル硫酸、臭化メチルオクタロピンなど)、(10) 鎮咳剤(例えば、ヒベンズ酸チペピジン、塩酸メチルエフェドリン、リン酸コデイン、トラニラスト、臭化水素酸デキストロメトルファン、リン酸ジメモルフアン、塩酸クロブチノール、塩酸ホミノベン、リン酸ペンプロベリン、塩酸エブラジノン、塩酸クロフェダノール、塩酸エフェドリン、ノスカピン、クエン酸ペントキシベリン、クエン酸オキセラジン、クエン酸イソアミニルなど)、(11) 去たん剤(例えば、塩酸ブロムヘキシ  
ン、カルボシステイン、塩酸エチルシステイン、塩酸メ  
チルシステインなど)、(12) 気管支拡張剤(例え  
ば、テオフィリン、アミノフィリン、クロモグリク酸ナ  
トリウム、塩酸プロカテロール、塩酸トリメトキノ  
ール、ジプロフィリン、硫酸サルブタモール、塩酸クロル  
ブレナリン、フマル酸ホルモテロール、硫酸オルシブレ  
ナリン、塩酸ピルブテロール、硫酸ヘキソブレナリン、  
メシル酸ビトルテロール、塩酸クレンブテロール、硫酸  
テルブタリン、塩酸マブテロール、臭化水素酸フェノテ  
ロール、塩酸メトキシフェナミンなど)、(13) 強心  
剤(例えば、塩酸ドバミン、塩酸ドブタミン、ドカルバ  
ミン、デノバミン、カフェイン、ジゴキシン、ジギトキ  
シン、ユビデカレノンなど)、(14) 利尿剤(例え  
ば、フロセミド、アセタゾラミド、トリクロルメチアジ  
ド、メチクロチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロ  
フルメチアジド、エチアジド、シクロペンチアジド、ス  
ピロノラクトン、トリアムテレン、フロロチアジド、ビ  
レタニド、メフルシド、エタクリン酸、アゾセミド、ク  
ロフェナミドなど)、(15) 筋弛緩剤(例えば、カル  
バミン酸クロルフェネシン、塩酸トルペリゾン、塩酸エ  
ペリゾン、塩酸チザニジン、メフェネシン、クロルゾキ  
サゾン、フェンプロバメート、メトカルバモール、クロ  
ルメザノン、メシル酸プリジノール、アフロクアロン、  
パクロフェン、ダントロレンナトリウムなど)、(1  
6) 脳代謝改善剤(例えば、ニセルゴリン、塩酸メクロ  
フェノキセート、タルチレリンなど)、(17) マイナ  
ートランキライザー(例えば、オキサゾラム、ジアゼパ  
ム、クロチアゼパム、メダゼパム、テマゼパム、フルジ  
アゼパム、メプロバメート、ニトラゼパム、クロルジア  
ゼボキシドなど)、(18) メジャートランキライザー  
(例えば、スルピリド、塩酸クロカブラミン、ゾテピ  
ン、クロルプロマジン、ハロペリドールなど)、(1  
9)  $\beta$ -ブロッカー(例えば、フマル酸ピソプロロー  
ール、ピンドロール、塩酸プロプラノロール、塩酸カルテ  
オロール、酒石酸メトプロロール、塩酸ラベタノール、  
塩酸アセブトロール、塩酸ブフェトロール、塩酸アルブ  
レノロール、塩酸アロチノロール、塩酸オクスプレノロ  
ール、ナドロール、塩酸ブクモロール、塩酸インデノロ  
ール、マレイン酸チモロール、塩酸ベフノロール、塩酸  
ブプラノロールなど)、(20) 抗不整脈剤(例えば、  
塩酸プロカインアミド、ジソピラミド、アジマリン、硫

酸キニジン、塩酸アブリンジン、塩酸プロパフェノン、  
塩酸メキシレチン、塩酸アジミライドなど)、(21)  
痛風治療剤(例えば、アロプリノール、プロベネシド、  
コルヒチン、スルフィンピラゾン、ベンズプロマロン、  
ブコロームなど)、(22) 血液凝固阻止剤(例えば、  
塩酸チクロピジン、ジクマロール、ワルファリンカリウ  
ム、(2R, 3R)-3-アセトキシ-5-[2-(ジ  
メチルアミノ)エチル]-2, 3-ジヒドロ-8-メチ  
ル-2-(4-メチルフェニル)-1, 5-ベンゾチア  
ゼピン-4 (5H)-オン・マレイン酸塩など)、(2  
3) 血栓溶解剤(例えば、メチル(2E, 3Z)-3-  
ベンジリデン-4-(3, 5-ジメトキシ- $\alpha$ -メチル  
ベンジリデン)-N-(4-メチルピペラジン-1-イ  
ル)スクシナメート・塩酸塩など)、(24) 肝臓疾患  
用剤(例えば、(±)-r-5-ヒドロキシメチル-t-  
7-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4-オキソ-  
4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]フラン-c  
-6-カルボン酸ラクトンなど)、(25) 抗てんかん  
剤(例えば、フェニトイン、バルプロ酸ナトリウム、メ  
タルピタール、カルバマゼピンなど)、(26) 抗ヒス  
タミン剤(例えば、マレイン酸クロルフェニラミン、フ  
マル酸クレマスチン、メキタジン、酒石酸アリメマジ  
ン、塩酸サイクロヘプタジン、ベシル酸ベポタスチンな  
ど)、(27) 鎮吐剤(例えば、塩酸ジフェニドール、  
メトクロプラミド、ドンペリドン、メシル酸ベタヒスチ  
ン、マレイン酸トリメブチンなど)、(28) 降圧剤  
(例えば、塩酸レセルピン酸ジメチルアミノエチル、レ  
シナミン、メチルドパ、塩酸プラロゾシン、塩酸ブナゾ  
シン、塩酸クロンジン、ブドララジン、ウラピジル、N  
-[6-[2-[ (5-ブromo-2-ピリミジニル) オ  
キシ]エトキシ]-5-(4-メチルフェニル)-4-  
ピリミジニル]-4-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメ  
チルエチル)ベンゼンスルホンアミド・ナトリウム塩な  
ど)、(29) 高脂血症用剤(例えば、プラバスタチン  
ナトリウム、フルバスタチンナトリウムなど)、(3  
0) 交感神経興奮剤(例えば、メシル酸ジヒドロエルゴ  
タミン、塩酸イソプロテレノール、塩酸エチレフリンな  
ど)、(31) 経口糖尿病治療剤(例えば、グリベング  
ラミド、トルブタミド、グリミジンナトリウムなど)、  
(32) 経口抗癌剤(例えば、マリマスタットなど)、  
(33) アルカロイド系麻薬(例えば、モルヒネ、コデ  
イン、コカインなど)、(34) ビタミン剤(例えば、  
ビタミンB1、ビタミンB2、ビタミンB6、ビタミン  
B12、ビタミンC、葉酸など)、(35) 頻尿治療剤  
(例えば、塩酸フラボキサート、塩酸オキシブチニン、  
塩酸テロリジンなど)、(36) アンジオテンシン変換  
酵素阻害剤(例えば、塩酸イミダプリル、マレイン酸エ  
ナラプリル、アラセプリル、塩酸デラプリルなど)な  
ど、種々の薬物があげられる。

【0013】本発明の製剤においては、薬物は特に限定

されないが、高用量の薬物、例えば1回当りの服用量が0.2g以上の薬物、または難溶性の薬物、例えば水に対する溶解度が0.01g/ml以下の薬物に適用した場合にも、所望の放出パターンが得られる。

【0014】このような薬物としては、例えば、高用量でかつ難溶性であるドカルバミン、5-アミノサリチル酸、難溶性薬物のインドメタシンなどがあげられる。

【0015】芯物質中における薬物の配合量は特に限定されず、芯物質に対し1~200重量%の範囲内で適宜選択すればよい。

【0016】水膨潤性物質としては、水分によって膨潤するような物質であれば特に限定されないが、製剤の技術分野において通常用いられる崩壊剤を好適に用いることが出来る。

【0017】上記崩壊剤の具体例としては、例えば、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどの水膨潤性セルロース誘導体、トウモロコシデンプンなどのデンプン類、部分 $\alpha$ 化デンプン、カルボキシメチルスターチナトリウムなどの水膨潤性デンプン誘導体、架橋ポリビニルピロリドンなどの水膨潤性ポリビニル誘導体などがあげられる。

【0018】水膨潤性物質の芯物質中における配合量は、特に限定されないが、本発明の製剤は、腸内において時間と共に皮膜が脆弱化するのを、これを破裂させるのに必ずしも水膨潤性物質を多量に配合しておく必要はなく、通常、芯物質に対して1~29重量%の範囲で充分であり、特に好ましくは5~10重量%の範囲内である。

【0019】また、芯物質中には、薬物、水膨潤性物質以外に、通常この分野で用いられる各種製剤添加物が配合されていてもよく、かかる製剤添加物としては、例えば乳糖、白糖、マンニトール、キシリトール、エリスリトール、ソルビトール、マルチトール、クエン酸カルシウム、リン酸カルシウム、結晶セルロースなどの賦形剤、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、デキストリン、アルファー化デンプンなどの結合剤、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素などの滑沢剤、更にはリン脂質、グリセリン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ショ糖脂肪酸エステルなどの界面活性剤、或いはオレンジ、ストロベリーなどの香料、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、食用黄色5号、食用黄色4号、アルミニウムキレートなどの着色剤、サッカリン、アスパルテームなどの甘味剤、クエン酸、クエン

酸ナトリウム、コハク酸、酒石酸、フマル酸、グルタミン酸などの矯味剤、シクロデキストリン、アルギニン、リジン、トリスアミノメタンなどの溶解補助剤があげられる。

【0020】本発明において、水不溶性ポリマーおよび腸溶性ポリマーを含有する皮膜における水不溶性ポリマーとしては、製剤技術の分野で通常、pH非依存的に水に溶解し難いポリマーとして知られているものであれば、いずれも好適に用いることができ、例えば、水不溶性セルロース誘導体、水不溶性ビニル誘導体および水不溶性アクリル酸系ポリマー等があげられる。水不溶性セルロース誘導体の具体例としては、エチルセルロース等の水不溶性セルロースエーテル、酢酸セルロース等の水不溶性セルロースエステル等があげられ、水不溶性ビニル誘導体の具体例としては、ポリ酢酸ビニル、ポリ塩化ビニル等があげられ、水不溶性アクリル酸系ポリマーの具体例としては、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体（例えば、商品名；オイドラギットRS、オイドラギットRSL、レーム・ファーマ社製）、メタアクリル酸メチル・アクリル酸エチル共重合体（例えば、商品名；オイドラギットNE、レーム・ファーマ社製）等があげられる。

【0021】これらの内、好ましい水不溶性ポリマーとしては、水不溶性セルロース誘導体、水不溶性アクリル酸系ポリマーがあげられ、中でも、エチルセルロース、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体が特に好ましい。また、腸溶性ポリマーとしては、製剤技術の分野で通常、製剤の被覆に用いうるものであって、pH約5~7で水に溶解するが、これ以下のpHでは実質的に水に溶解しないポリマーがあげられる。かかるポリマーとしては、例えば、腸溶性セルロース誘導体、腸溶性デンプン糖誘導体、腸溶性天然高分子化合物、腸溶性ポリビニルアルコール誘導体、腸溶性マレイン酸系ポリマー及び腸溶性アクリル酸系ポリマー等があげられる。腸溶性セルロース誘導体としては、セルロースもしくはその誘導体と有機酸とのエステルなどがあげられ、有機酸としては、酢酸、フタル酸、コハク酸、マレイン酸等があげられる。腸溶性セルロース誘導体の具体例としては、セルロースアセテートフタレート、セルロースアセテートサクシネート、セルロースベンゾエートフタレート、メチルセルロースフタレート、エチルヒドロキシエチルセルロースフタレート、セルロースアセテートマレエート、ヒドロキシエチルセルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート-L、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート-M、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート-H

等)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリオキシエチルセルロースフタレート、セルロースプロピオネート、カルボキシメチルエチルセルロース等があげられる。

【0022】腸溶性デンプン誘導体としては、デンプンもしくはアミロースと有機酸とのエステルがあげられ、とりわけ酢酸、フタル酸、コハク酸、マレイン酸等とのエステルが好ましい。腸溶性デンプン誘導体の具体例としては、例えばスターチアセテートフタレート、アミロースアセテートフタレート等があげられる。腸溶性天然高分子化合物の具体例としては、シェラック等があげられる。腸溶性ポリビニルアルコール誘導体としては、ポリビニルアルコールと有機酸とのエステルがあげられ、有機酸としては、酢酸、フタル酸、コハク酸、マレイン酸等があげられる。腸溶性ポリビニルアルコール誘導体の具体例としては、例えばポリビニルアルコールフタレート、ポリビニルアルコールアセテートフタレート、ポリビニルプロピオネートフタレート、ポリビニルブチレートフタレート、ポリビニルアセタールフタレート、ポリビニルアセトアセタールフタレート、ポリビニルアセトアセタールサクシネート、ポリビニルアセトアセタールジエチルアミノアセテート等があげられる。腸溶性マレイン酸系ポリマーとしては、無水マレイン酸とビニルモノマーとの共重合体があげられ、ビニルモノマーとしては、ビニルアセテート、スチレン、ビニルメチルエーテル、アクリル酸などがあげられる。腸溶性マレイン酸系ポリマーの具体例としては、例えばビニルアセテート・マレイン酸共重合体、スチレン・マレイン酸共重合体、エチレン・スチレン・マレイン酸共重合体、アクリロニトリル・アクリル酸メチル・マレイン酸共重合体、アクリル酸ブチル・スチレン・マレイン酸共重合体、ビニルメチルエーテル・マレイン酸共重合体等があげられる。

【0023】腸溶性アクリル酸系ポリマーとしては、アクリル酸、メタアクリル酸もしくはそれらのエステルから構成される共重合体があげられる。腸溶性アクリル酸系ポリマーの具体例としては、スチレン・アクリル酸共重合体、アクリル酸・アクリル酸メチル共重合体、メタアクリル酸・アクリル酸メチル共重合体、メタアクリル酸・メタアクリル酸メチル共重合体（例えば、商品名；オイドラギッドL100、オイドラギッドS、レーム・ファーマ社製）、メタアクリル酸・アクリル酸エチル共重合体（例えば、商品名；オイドラギッドL100-55、オイドラギッドL30D-55、レーム・ファーマ社製）、アクリル酸・アクリル酸ブチル共重合体等があげられる。

【0024】これらの内、好ましい腸溶性皮膜剤としては、腸溶性セルロース誘導体、腸溶性天然高分子化合物、腸溶性アクリル酸系ポリマー等があげられ、具体的には、腸溶性セルロース誘導体としては、セルロースアセテートフタレート、セルロースアセテートサクシネー

ト、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、カルボキシメチルエチルセルロース等が、腸溶性天然高分子化合物としては、シェラック等が、腸溶性アクリル酸系ポリマーとしては、メタアクリル酸・メタアクリル酸メチル共重合体、メタアクリル酸・アクリル酸エチル共重合体等があげられる。これらの内、更に好ましい腸溶性皮膜剤としては、腸溶性セルロース誘導体、腸溶性アクリル酸系ポリマーがあげられ、最も好ましくは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、メタアクリル酸・メタアクリル酸メチル共重合体、メタアクリル酸・アクリル酸エチル共重合体等があげられる。これらの腸溶性ポリマーは、1種のみならず、2種以上を組み合わせ用いてもよい。

【0025】水不溶性ポリマーおよび腸溶性ポリマーを含む皮膜における水不溶性ポリマーと腸溶性ポリマーの組み合わせとしては、水不溶性セルロース誘導体と腸溶性セルロース誘導体との組み合わせ（例えば、エチルセルロースとヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートの組み合わせ、エチルセルロースとヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートの組み合わせ、エチルセルロースとカルボキシメチルエチルセルロースの組み合わせ、エチルセルロースとセルロースアセテートフタレートの組み合わせなど）、水不溶性セルロース誘導体と腸溶性デンプン誘導体との組み合わせ

（例えば、エチルセルロースとスターチアセテートフタレートの組み合わせなど）、水不溶性セルロース誘導体と腸溶性天然高分子化合物との組み合わせ（例えば、エチルセルロースとシェラックの組み合わせなど）、水不溶性セルロース誘導体と腸溶性ポリビニルアルコール誘導体との組み合わせ（例えば、エチルセルロースとポリビニルアルコールフタレートの組み合わせ、エチルセルロースとポリビニルアルコールアセテートフタレートの組み合わせなど）、水不溶性セルロース誘導体と腸溶性マレイン酸系ポリマーとの組み合わせ（例えば、エチルセルロースとビニルアセテート・マレイン酸共重合体の組み合わせ、エチルセルロースとスチレン・マレイン酸共重合体の組み合わせなど）、水不溶性セルロース誘導体と腸溶性アクリル酸系ポリマーとの組み合わせ（例えば、エチルセルロースとメタアクリル酸・メタアクリル酸メチル共重合体との組み合わせ、エチルセルロースとメタアクリル酸・アクリル酸エチル共重合体との組み合わせなど）、水不溶性ビニル誘導体と腸溶性セルロース誘導体との組み合わせ（例えば、ポリ酢酸ビニルとヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートの組み合わせなど）、水不溶性ビニル誘導体と腸溶性デンプン誘導体との組み合わせ（例えば、ポリ酢酸ビニルとスターチアセテートフタレートの組み合わせなど）、水不溶性ビニル誘導体と腸溶性天然高分子化合物との組み合わせ（例えば、ポリ酢酸ビニルとシェラック

の組み合わせなど)、水不溶性ビニル誘導体と腸溶性ポリビニルアルコール誘導体との組み合わせ(例えば、ポリ酢酸ビニルとポリビニルアルコールフタレートとの組み合わせなど)、水不溶性ビニル誘導体と腸溶性マレイン酸系ポリマーとの組み合わせ(例えば、ポリ酢酸ビニルとビニルアセテート・マレイン酸共重合体の組み合わせなど)、水不溶性ビニル誘導体と腸溶性アクリル酸系ポリマーとの組み合わせ(例えば、ポリ酢酸ビニルとメタアクリル酸・メタアクリル酸メチル共重合体の組み合わせなど)、水不溶性アクリル酸系ポリマーと腸溶性セル  
 10 ロース誘導体との組み合わせ(例えば、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体とヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートとの組み合わせ、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体とヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートとの組み合わせ、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メ  
 20 タアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体とカルボキシメチルエチルセルロースの組み合わせなど)、水不溶性アクリル酸系ポリマーと腸溶性デンプン誘導体との組み合わせ(例えば、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体とスターチアセテートフタレートとの組み合わせなど)、水不溶性アクリル酸系ポリマーと腸溶性天然高分子化合物との組み合わせ(例えば、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体とシェ  
 30 ラックとの組み合わせなど)、水不溶性アクリル酸系ポリマーと腸溶性ポリビニルアルコール誘導体との組み合わせ(例えば、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体とポリビニルアルコールフタレートとの組み合わせなど)、水不溶性アクリル酸系ポリマーと腸溶性マレイン酸系ポリマーとの組み合わせ(例えば、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体とビニルアセテート・マレイン酸共重合体の組み合わせなど)、水不溶性アクリル酸系ポリマーと腸溶性アクリル酸系ポリマーとの  
 40 の組み合わせ(例えば、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体とメタアクリル酸・メタアクリル酸メチル共重合体との組み合わせ、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体とメタアクリル酸・アクリル酸エチル共重合体との組み合わせなど)などがあげられる。

【0026】上記水不溶性ポリマーと腸溶性ポリマーの組み合わせのうち、特に好ましい組み合わせとしては、エチルセルロースとヒドロキシプロピルメチルセルロー  
 50

スアセテートサクシネートとの組み合わせ、エチルセルロースとメタアクリル酸・メタアクリル酸メチル共重合体との組み合わせ、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体とヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートとの組み合わせ、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体とメタアクリル酸・メ  
 10 タアクリル酸メチル共重合体の組み合わせなどがあげられる。

【0027】水不溶性ポリマーと腸溶性ポリマーの配合比率は、95:5~5:95の範囲内で適宜選択すればよく、好ましくは8:2~1:9、とりわけ好ましくは7:3~2:8の範囲内である。この配合比率を変動させることにより、腸内において薬物が放出されるまでの時間(ラグタイム)を調節することができる。すなわち、腸溶性ポリマーの配合比率を高くすることにより、ラグタイムは短くなり、水不溶性ポリマーの配合比率を高くすることにより、ラグタイムを長くすることが可能  
 20 である。

【0028】水不溶性ポリマーおよび腸溶性ポリマーを含む皮膜の芯物質に対する重量比、すなわち被覆率は、1~200重量%の範囲内から選択すれば良いが、好ましくは2~50重量%、とりわけ好ましくは3~50重量%の範囲内である。本発明の製剤においては、この被覆率を変化させることによっても、ラグタイムを調節することができる。すなわち、被覆率を高くすることにより、ラグタイムを長くすることができ、被覆率を低くすることにより、ラグタイムを短くすることができる。  
 30

【0029】したがって、上記知見に基づき、皮膜中の水不溶性ポリマーと腸溶性ポリマーの組み合わせ、皮膜の被覆率を適宜選択することにより、腸内において薬物が放出されるまでの時間を調節することができ、ラグタイムを約3時間に設定することにより回腸下部、約4時間とすることにより上行結腸、約7時間とすることにより横行結腸付近で薬物の放出が見込まれる製剤を得ることができ、さらに長いラグタイムを設定することにより、大腸下部付近で放出の見込まれる製剤を得ることが  
 40 できる。

【0030】本発明の製剤は、ラグタイム後、速やかに製剤中の全薬物が放出され、例えば、本発明の製剤について、第十三改正日本薬局方(日局)溶出試験法(パドル法)に従い、日局崩壊試験第二液(pH6.8)を用いて溶出試験を行った場合、T10(試験開始後、製剤中の薬物の10%が放出されるのに要した時間)とT90(試験開始後、製剤中の薬物の90%が放出されるのに要した時間)の差は3時間以下である。

【0031】また本発明の製剤においては、皮膜中に種々の添加物を配合してもよく、かかる添加剤としてはコーティング助剤、着色剤、隠蔽剤、可塑剤、滑沢剤等が



あげられる。コーティング助剤としては、例えば硬化油（商品名；K-3ワックス等、川研ファインケミカル社製）、ステアリン酸（商品名；NAA-174等、日本油脂製）、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸ポリオキシシル（商品名；ノニオンS-154等、マツモト交商製）、ステアリン酸マグネシウム、セタノール（商品名；NAA-44等、日本油脂製）等があげられる。着色剤としては、例えば食用色素、レーキ色素、カラメル、カロチン、アナット、コチニール、二酸化鉄等のほかレーキ色素とシロップを主体とした不透明着色剤オパ  
10 ラックス（OPALUX）等があり、具体的には食用赤色2号、3号、黄色4号、5号、緑色3号、青色1号、2号、紫1号等の食用アルミニウムレーキ、アナット（ベニノキ由来の天然色素）、カルミン（カルミン酸アルミニウム塩）、パールエッセンス（グアニンを主成分とする）等があげられる。隠蔽剤としては、例えば二酸化チタン、沈降炭酸カルシウム、第二リン酸カルシウム、硫酸カルシウム等があげられる。

【0032】可塑剤としては、例えばジエチルフタレート、ジブチルフタレート、ブチルフタルイルブチルグリコレート等のフタル酸誘導体のほか、シリコン油、トリアセチン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等があげられる。滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、合成ケイ酸マグネシウム、微粒子性酸化ケイ素、デンプン、ラウリル硫酸ナトリウム、ホウ酸、酸化マグネシウム等があげられる。これらの添加物の添加量や添加時期は、製剤技術の分野で常用される知見に基づく範囲であれば、何ら問題なく使用することができる。本発明の製剤は、芯物質中に配合する水膨潤性物質、並びに水不溶性ポリマーおよび腸溶性ポリマーを含有する皮膜を適宜選択して調製すればよい  
20 が、本発明の製剤の好ましい態様を非限定的に例示するとすれば、例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウム含有芯物質をアクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体とヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートを含有する皮膜で被覆した製剤、カルボキシメチルセルロースカルシウム含有芯物質をエチルセルロースとメタアクリル酸・メタアクリル酸メチル共重合体を含有する皮膜で被覆した製剤、カルボキシメチルセルロースカルシウム含有芯物質をエチルセルロースとメタアクリル酸・アクリル酸エチル共重合体を含有する皮膜で被覆した製剤、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース含有芯物質をエチルセルロースとメタアクリル酸・アクリル酸エチル共重合体を含有する皮膜で被覆した製剤などがあげられる。

【0033】本発明の製剤は、薬物および水膨潤性物質を含む芯物質に、水不溶性ポリマーおよび腸溶性ポリマーを共に溶解させた溶液を噴霧し、ついで乾燥することにより製造することが出来る。芯物質の調製は、湿式造  
50

粒、乾式造粒、粉末コーティング等の既知の造粒法により調製することができる。

【0034】湿式造粒によるときは、常法に従い、薬物、水膨潤性物質、各種製剤添加剤を混合したのち、結合剤溶液を加え、攪拌造粒機、高速攪拌造粒機などで造粒するか、薬物、水膨潤性物質、各種製剤添加剤の混合物に結合剤溶液を添加し混練した後、押出造粒機を用いて造粒・整粒すればよい。また、薬物、水膨潤性物質、各種製剤添加剤の混合物を、流動層造粒機、転動攪拌流動層造粒機などを用い、流動下に結合剤溶液を噴霧して造粒してもよい。

【0035】乾式造粒によるときは、薬物、水膨潤性物質、各種製剤添加剤との混合物を、ローラーコンパクターおよびロールグラニューレーターなどを用いて造粒すればよい。

【0036】粉末コーティングにより調製する場合は、遠心流動型造粒機などを用い、転動させた不活性な担体に結合剤溶液を噴霧しつつ薬物および水膨潤性物質（必要であれば各種製剤添加剤と共に）を添加し、担体上に薬物および水膨潤性物質を付着させればよく、この際、薬物と水膨潤性物質を同時に付着させてもよいし、最初に薬物のみを付着させた後、水膨潤性物質を付着させても良い。

【0037】また、粉末コーティングにおいては、結合剤溶液にかえて、油脂、ワックスなどの加熱により溶解する物質（加熱熔融物質）を加熱下に添加して溶解させ、担体上に薬物、水膨潤性物質を付着させてもよい。

【0038】不活性な担体としては、例えば結晶乳糖、結晶セルロース、結晶塩化ナトリウム等の糖類もしくは無機塩の結晶、球形造粒物（例えば結晶セルロールの球形造粒物（商品名；アビセルSP、旭化成製）、結晶セルロースと乳糖の球形造粒物（商品名；ノンパレルNP-5、同NP-7、フロイント社製）、精製白糖の球形造粒物（商品名；ノンパレル-103、フロイント社製）、乳糖と $\alpha$ 化デンプンの球形造粒物等）があげられる。

【0039】芯物質を錠剤とする場合には、薬物、水膨潤性物質、各種製剤添加物の混合物をそのまま圧縮成型して錠剤とするか、もしくは上記方法により造粒したのち、必要に応じ、滑沢剤などを添加し圧縮成型して錠剤とすればよく、また、薬物、各種製剤添加物を上記方法により造粒した後、水膨潤性物質を添加して圧縮成型してもよい。さらには、薬物、各種製剤添加物を上記方法により造粒し、それを圧縮成型した後、通常の被覆手段により、水膨潤性物質を被覆して芯物質としてもよく、水膨潤性物質の被覆は、圧縮被覆もしくは結合剤噴霧下に水膨潤性物質を散布するなどして行うことができる。

【0040】得られた芯物質の水不溶性ポリマーおよび腸溶性ポリマーを含む皮膜による被覆は、水不溶性ポリ

マーおよび腸溶性ポリマーを同一の溶媒に溶解もしくは分散させた溶液をコーティング液とし、これを芯物質に噴霧コーティングすることにより実施することができる。

【0041】コーティング溶液の溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、2-メトキシエタノール（商品名；メチルセロソルブ、片山化学工業製）、2-エトキシエタノール（商品名；セロソルブ、片山化学工業製）等のアルコール類、ヘキサン、シクロヘキサン、石油エーテル、石油ベンジン、リグロイン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、エチレンジクロライド、トリクロロエチレン、1, 1, 1-トリクロロエタン等のハロゲン化炭化水素、酢酸メチルエステル、酢酸エチルエステル、酢酸ブチルエステル等のエステル類、イソプロピルエーテル、ジオキサン等のエーテル類、水などがあげられる。これらの溶媒は、用いる疎水性有機化合物、腸溶性高分子に応じて選択すればよく、2種以上を適宜配合して用いることもできる。

【0042】この内、好ましい溶媒は、アルコール類、ハロゲン化炭化水素類、ケトン類、水等であり、中でもエタノール、ジクロロメタン、アセトンなどがとりわけ好ましい。

【0043】コーティングは既知のコーティング装置を用いて行えばよく、コーティング装置の具体例としては、例えば、流動層コーティング装置、遠心流動層コーティング装置、パンコーティング装置などがあげられる。

【0044】かくして得られる本発明の製剤は、そのまま経口投与製剤として用いることができるが、芯物質として細粒もしくは顆粒を用いた場合には、得られた被覆顆粒（もしくは細粒）にさらに必要に応じ各種添加物を添加した後圧縮成型し錠剤とするか、カプセルに充填してカプセル剤とする他、種々の経口投与に適した剤形に成形することが出来る。以下に本発明を比較例、実施例により更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

#### 【0045】

##### 【実施例】実施例 1

遠心流動型コーティング装置（CF、フロイント産業製）を用い、ノンパレルー 103（フロイント産業製）150g に、結合剤溶液（白糖 36.1g、TC-5EW（ヒドロキシプロピルメチルセルロース、信越化学製）24g を水-エタノール混合液（エタノール含量：25重量%）776g に溶解させた溶液）を噴霧しながら、ドカルパミン 360g、ECG 505（カルボキシメチルセルロースカルシウム、五徳薬品製）40g の混合物を添加して粉末コーティングし、ドカルパミン含有

芯物質を得た。

【0046】エチルセルロース、オイドラギッド L100（メタアクリル酸・メタアクリル酸メチル共重合体、レーム・ファーマ社製）を水-エタノール混合液（エタノール含量：80重量%）に溶解させてコーティング液を調製し（エチルセルロース濃度：1.5重量%、オイドラギッド L100 濃度：3.5重量%）、これを遠心流動型コーティング装置を用いて、上記ドカルパミン含有芯物質 180g に噴霧コーティングし、被覆率 15～25重量%の被覆顆粒を得た。

【0047】得られた製剤について、第十三改正日本薬局方（日局）溶出試験法（パドル法）に従い、日局崩壊試験第 1 液（pH 1.2）、第 2 液（pH 6.8）を用い、37℃、パドル回転数 100rpm の条件下で溶出試験を実施した。その結果を図 1 及び 2 に示した。

【0048】日局崩壊試験第 1 液（pH 1.2）中においては、10 時間全く薬物を放出しなかった（図 1）。

【0049】日局崩壊試験第 2 液（pH 6.8）中においては、一定時間経過後（ラグタイム）、速やかに薬物を放出した（図 2）。

【0050】本製剤は、時間の経過と共に皮膜が脆弱化するため、芯物質中の水膨潤性物質の配合量が少なくても皮膜を破裂させ、速やかに薬物を放出することが可能である。

【0051】また、被覆率を変化させることによりラグタイムも変化させることも可能である。

##### 【0052】比較例 1

エチルセルロース、タルクをエタノール-ジクロロメタン混合液（3：2、v/v）に溶解、懸濁させてコーティング液を調製し（エチルセルロース濃度：6.4重量%、タルク濃度：1.3重量%）、これを遠心流動型コーティング装置を用いて、実施例 1 で得られたドカルパミン含有芯物質 180g に噴霧コーティングし、被覆率 5～30重量%の被覆顆粒を得た。

【0053】得られた製剤について、日局溶出試験法（パドル法）に従い、日局崩壊試験第 2 液（pH 6.8）を用い、37℃、パドル回転数 100rpm の条件下で溶出試験を実施した。その結果を図 3 に示した。

【0054】本製剤は、皮膜が時間と共に脆弱化することがないため、芯物質中の水膨潤性物質の配合量が少ないと、薬物を速やかに放出することができない。

##### 【0055】比較例 2

遠心流動型コーティング装置（CF、フロイント産業製）を用い、ノンパレルー 103（フロイント産業製）150g に、結合剤溶液（白糖 36.1g、TC-5EW（ヒドロキシプロピルメチルセルロース、信越化学製）24g を水-エタノール混合液（エタノール含量：25重量%）776g に溶解させた溶液）を噴霧しながら、ドカルパミン 225g を添加して粉末コーティングし、ドカルパミン含有芯物質を得た。

【0056】エチルセルロース、オイドラギッドL100（メタアクリル酸・メタアクリル酸メチル共重合体、レーン・ファーマ社製）を水-エタノール混合液（エタノール含量：80重量%）に溶解させてコーティング液を調製し（エチルセルロース濃度：1.5重量%、オイドラギッドL100濃度：3.5重量%）、これを遠心流動型コーティング装置を用いて、上記ドカルパミン含有芯物質180gに噴霧コーティングし、被覆率5〜35重量%の被覆顆粒を得た。

【0057】得られた製剤について、日局溶出試験法（パドル法）に従い、日局崩壊試験第2液（pH6.8）を用い、37℃、パドル回転数100rpmの条件下で溶出試験を実施した。その結果を図4に示した。

【0058】本製剤は、芯物質中に水膨潤性物質が配合されておらず、薬物放出が皮膜透過性に依存するため、ドカルパミンのような難溶性の薬物の場合、速やかに放出することができない。

#### 【0059】実施例2

オイドラギットRS（アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体、レーン・ファーマ社製）、HPMC-AS（ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、信越化学製）を水-エタノール混合液（エタノール含量：80重量%）に溶解させてコーティング液を調製し（オイドラギットRS濃度：3.5重量%、HPMC-AS濃度：1.5重量%）、これを遠心流動型コーティング装置を用いて、実施例1で得られたドカルパミン含有芯物質180gに噴霧コーティングし、被覆率15重量%の被覆顆粒を得た。

#### 【0060】実施例3

エチルセルロース、オイドラギットL100-55（メタアクリル酸・アクリル酸エチル共重合体、レーン・ファーマ社製）を水-エタノール混合液（エタノール含量：80重量%）に溶解させてコーティング液を調製し（エチルセルロース濃度：1.5重量%、オイドラギットL100-55濃度：3.5重量%）、これを遠心流動型コーティング装置を用いて、実施例1で得られたドカルパミン含有芯物質180gに噴霧コーティングし、被覆率30重量%の被覆顆粒を得た。

#### 【0061】実施例4

遠心流動型コーティング装置（CF、フロイント産業製）を用い、ノンパレルー103（フロイント産業製）150gに、結合剤溶液（白糖36.1g、TC-5EW（ヒドロキシプロピルメチルセルロース、信越化学製）24gを水-エタノール混合液（エタノール含量：25重量%）776gに溶解させた溶液）を噴霧しながら、インドメタシン360g、ECG505（カルボキ

シメチルセルロースカルシウム、五徳薬品製）40gの混合物を添加して粉末コーティングし、インドメタシン含有芯物質を得た。

【0062】エチルセルロース、オイドラギッドL100（メタアクリル酸・メタアクリル酸メチル共重合体、レーン・ファーマ社製）を水-エタノール混合液（エタノール含量：80重量%）に溶解させてコーティング液を調製し（エチルセルロース濃度：1.5重量%、オイドラギッドL100濃度：3.5重量%）、これを遠心流動型コーティング装置を用いて、上記インドメタシン含有芯物質180gに噴霧コーティングし、被覆率20重量%の被覆顆粒を得た。

#### 【0063】

【発明の効果】本発明の製剤は、胃内のようなpHの低い領域では、全く薬物を放出せず、小腸や大腸のようなpHの比較的中性に近い領域においてのみ、一定時間経過後（ラグタイム）薬物を速やかに放出することが可能なため、ラグタイムを調節することにより、腸内の所望の部位で薬物を放出させることが可能である。

【0064】また、本発明の製剤は、芯物質中の水膨潤性物質が皮膜を破裂させて薬物を放出させるため、薬物の放出が皮膜透過性に依存することがないので、難溶性の薬物であっても一定時間後速やかに放出することが可能である。

【0065】さらに、本発明の製剤は、皮膜が時間と共に脆弱化するため、少量の水膨潤性物質でも皮膜を破裂させることが可能であり、高用量の薬物であっても投与製剤量を大きくすることなく服用性のよい製剤が得られる。

#### 【図面の簡単な説明】

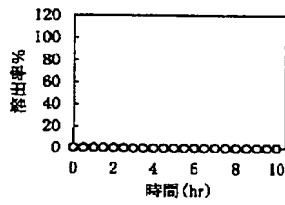
【図1】 水膨潤性物質（ECG505）含有芯物質をエチルセルロースとオイドラギットL100を含有する皮膜で被覆した製剤の日局崩壊試験第1液（pH1.2）中での溶出挙動を示したグラフ。

【図2】 水膨潤性物質（ECG505）含有芯物質をエチルセルロースとオイドラギットL100を含有する皮膜で被覆した製剤の日局崩壊試験第2液（pH6.8）中での溶出挙動を示したグラフ。

【図3】 水膨潤性物質（ECG505）含有芯物質をエチルセルロースとタルクを含有する皮膜で被覆した製剤の日局崩壊試験第2液（pH6.8）中での溶出挙動を示したグラフ。

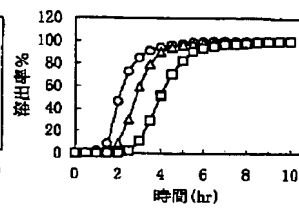
【図4】 水膨潤性物質を含有しない芯物質をエチルセルロースとオイドラギットL100を含有する皮膜で被覆した製剤の日局崩壊試験第2液（pH6.8）中での溶出挙動を示したグラフ。

【図1】



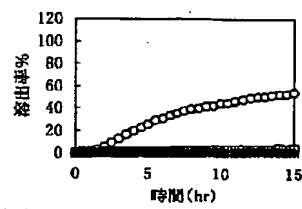
被覆率: ○ 25%

【図2】

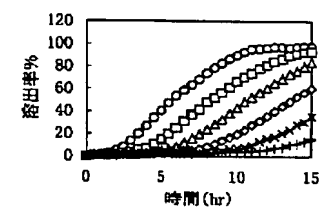


被覆率: ○ 15% △ 20% □ 25%

【図3】

被覆率: ○ 5% □ 10% △ 15%  
○ 20% × 25% + 30%

【図4】

被覆率: ○ 10% □ 15% △ 20%  
○ 25% × 30% + 35%

フロントページの続き

F ターム(参考) 4C076 AA64 AA95 BB05 CC11 DD67  
 EE03 EE05 EE06 EE07 EE09  
 EE10 EE11 EE12 EE13 EE15  
 EE16 EE32 EE33 EE38J  
 EE48 EE57 FF06 FF22 FF25

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**